Isokreosol, Isohomobrenzcatechin, Xylobrenzcatechin,

ein Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens homologer Amidophenole beim Ersatz der Amidgruppe durch Hydroxyl.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

philosophischen Fakultät

der

Universität Rostock

vorgelegt

von

Ludwig Limpach

aus Schweinfurt.

Tübingen, 1890.

Druck von Heinrich Laupp jr.

Isokreosol, Isohomobrenzcatechin, Xylobrenzcatechin,

ein Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens homologer Amidophenole beim Ersatz der Amidgruppe durch Hydroxyl.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

philosophischen Fakultät

der

Universität Rostock

vorgelegt

von

Ludwig Limpach

aus Schweinfurt.

Tübingen, 1890.

Druck von Heinrich Laupp jr.

Referent: Privatdozent Dr. Föhl.

Einleitung.

In der langen Reihe von Untersuchungen, welche das Verhalten der salpetrigen Säure organischen Basen gegenüber zum Gegenstande haben, bildet der Austausch der Amidgruppe durch Hydroxyl das Anfangsglied.

Lange Zeit bevor Peter Griess mit seinen klassischen Untersuchungen über die Diazokörper an die Oeffentlichkeit trat gelangte Piria[1]), indem er salpetrige Säure auf Asparagin wirken liess, zur Aepfelsäure. Derselbe hat ferner gezeigt, dass Oxamid, Succinamid und Butyramid bei gleicher Behandlung in die entsprechenden Säuren übergehen. Strecker[2]) wandte Pirias Verfahren auf Hippursäure, Glycocin und Leucin an, genau mit demselben Erfolg wie sein Vorgänger.

Der Erste, welcher die Einwirkung der salpetrigen Säure auf Basen der aromatischen Reihe studierte, war T. S. Hunt[3]), der dieselbe auf ihr Verhalten zum Anilin prüfte. Da er mit erwärmten Lösungen

---

1) Ann. Chim. Phys. [3] XXII, 160 und Ann. Chem. u. Pharm. 68, 343.

2) Ann. 68 pag. 55.

3) Sill. Am. J. [2] VIII.

arbeitete, gelangte er unter Umgehung der Diazokörper zum Phenol. Hofmann[1]) wiederholte Hunts Versuche und konnte die Angaben des Letzteren bestätigen. Hunt und Hofmann haben auch zuerst den Verlauf der Zersetzung richtig erklärt, nämlich durch folgende Gleichung:

$$R'NH_2 + HNO_2 = N_2 + H_2O + R'OH.$$

Matthiesen[2]) gibt die Richtigkeit dieser Gleichung zu, nur sollen nach ihm Stickstoff und Wasser erst Produkte einer sekundären Umsetzung sein; in der ersten Phase will er die Bildung von Ammoniak und Stickoxyd beobachtet haben. Es ist nicht ausgeschlossen, dass Matthiesen schon eine Diazoverbindung in Händen gehabt hat; anders lassen sich seine Angaben kaum erklären. In der That zerfallen nur die Basen der Fettreihe beim Behandeln mit salpetriger Säure direkt in das Oxyprodukt, Stickstoff und Wasser. Aber erst den meisterhaft ausgeführten Untersuchungen von Peter Griess[3]) war es vorbehalten, den weit komplizierteren Verlauf dieser Reaktion bei Basen der aromatischen Reihe unzweideutig festzustellen. Dadurch, dass dieser Forscher in der Kälte operierte, gelang es ihm, ein Zwischenprodukt zu eliminieren, das er als einen Körper mit 2 Atomen

---

1) Ann. 75 pag. 356.
2) Ann. 108 pag. 212.
3) Ann. 108 pag. 212.
» 113 » 201.
» 117 » 1.
» 121 » 257.
» 137 » 39.

Stickstoff erkannte und deshalb als Diazoverbindung bezeichnete. Die Repräsentanten der Diazogruppe haben seit jener Zeit Veranlassung zu äusserst zahlreichen Untersuchungen gegeben. Durch Reduktion gelangte Emil Fischer[1]) zur Gruppe der Hydrazine, während vor einigen Jahren Sandmeyer[2]) die merkwürdige Entdeckung machte, dass Diazoverbindungen beim Eintragen in eine heisse Kupferchlorür-, bromür-, jodür- oder cyanürlösung unter Stickstoffentwicklung in die entsprechenden Chlor-, Brom-, Jod- oder Cyansubstitutionsprodukte übergehen.

Wie schon erwähnt war zuerst Hunt vom Anilin ausgehend durch Austausch der Amidgruppe gegen Hydroxyl zum Phenol gelangt. Seitdem sind die verschiedensten Homologen und Substitutionsprodukte des Anilins der gleichen Behandlung unterworfen worden, wobei man schliesslich die Beobachtung machte, dass diese Reaktion nicht immer gleich glatt verläuft, ja unter gewissen Umständen gar nicht vor sich geht. Auffallende Unterschiede in dieser Beziehung sind bei den 3 isomeren Amidophenolen konstatiert worden, auf welche besonders Knecht[3]) bei Gelegenheit der Darstellung des Kresorcins hinweist. Dieser schreibt:

»Von den 3 Amidophenolen lässt sich die Metaverbindung leicht mittelst salpetriger Säure in Resorcin überführen, während die analoge Umwandlung bei der

---

1) Berichte d. deutschen chem. Ges. VIII, pag. 589, 1005, 1641. Ber. IX pag. 880 u. 1840. Ber. X. pag. 1331.

2) Ber. XVII, pag. 1633 u. 2650.

3) Ber. XV, pag. 302.

Paraverbindung nur schwierig, bei der Orthoverbindung gelingt gar nicht.«

Aus dieser Stelle ist ersichtlich, dass Knecht nur den speziellen Fall der 3 isomeren Amidophenole im Auge hatte. In dem Handbuch von Beilstein[1]) finden sich jedoch die Bemerkungen Knechts in einer mehr allgemeinen Form wiedergegeben, nämlich wie folgt:

»Die Reaktion des Austausches der Amidgruppe gegen Hydroxyl gelingt übrigens nur gut bei denjenigen Amidophenolen, bei welchen sich die Amidgruppe zum Hydroxyl in der Metastellung befindet. Schon bei den Amidophenolen, in welchen $OH : NH_2 = 1 : 4$ ist, gelingt diese Reaktion schwer und bei den Amidophenolen mit $OH : NH_2 = 1 : 2$ gar nicht.« In Gegensatz zu diesen Angaben tritt nun bereits das Resultat einer Arbeit von Neville und Winther[2]), welche aus dem m-Amido-p-Kresol das Homobrenzcatechin erhielten, das sie, allerdings nur in Spuren, mittelst der charakteristischen Eisenchloridreaktion nachwiesen. Eine Reihe weiterer Beobachtungen, welche zeigen, dass unter gewissen Bedingungen o-Amidophenole doch des Austausches der Amidgruppe gegen Hydroxyl fähig sind, werde ich in nachfolgender Untersuchung beschreiben.

---

1) Beilstein, Handbuch der org. Chemie Band II, pag. 579.
2) Ber. XV, pag. 2976.

Experimenteller Teil.

I. Isokreosol.

Durch Kochen von nitriertem p-Acettoluid mit starker Natronlauge erhielt Wagner[1]) ein Nitro-p-Kresol, zu welchem später Armstrong und Thorpe[2]) auch durch Nitrieren von p-Kresol gelangten. Erst Hofmann und v. Miller[3]) haben jedoch die Stellung, welche die Nitrogruppe einnimmt dadurch ermittelt, dass sie das Nitroprodukt reduzierten und das Amido p-Kresol der Destillation mit ameisensaurem Natron unterwarfen. Sie erhielten auf diese Weise eine Methenylverbindung, deren Bildung nur möglich ist, wenn die Amidgruppe zum Hydroxyl in Orthostellung steht. Durch Erhitzen des Nitro-p-Kresolkaliums mit Jodmethyl auf 140—150° und Reduzieren sind alsdann Hofmann und v. Miller zum Amido p-Kresolmethyläther gelangt, dessen Schmelzpunkt bei 36—38° liegen soll.

Der von mir nach vorstehendem Verfahren durch Nitrieren von p-Kresol, Methylieren desselben und darauffolgende Reduktion erhaltene Körper schmolz jedoch konstant bei 51,5°. Diese ziemlich hohe Schmelzpunktsdifferenz veranlasste mich, die Konstitution des erhaltenen Produktes nochmals zu bestimmen, da es für mich von Wichtigkeit war, über die Konstitution

1) Wagner, Inauguraldissertation. Berlin 1874.
2) Rep. Br. Assoc. 1875, 112. Jahresberichte 1876, 452.
3) Ber. XIV, 567.

des Amido - p - Kresolmethyläthers, welcher mir als Ausgangsmaterial zur Darstellung des Isokreosols diente, keinen Zweifel aufkommen zu lassen. Dem Verfahren lag der Gedanke zu Grunde, den Amido - p-Kresolmethyläther zuerst in das Nitril und dieses in die schon bekannte (a) o - Oxy- m - Toluylsäure überzuführen. Zu diesem Zwecke wurde salzsaurer Amido p - Kresolmethyläther mit Natriumnitrit diazotiert und die gebildete Diazoverbindung in eine Lösung von Kupfercyanür durch langsames Eintröpfeln gegeben. Auf Zusatz von Wasser und Erwärmen, tritt alsdann unter heftiger Stickstoffentwicklung die Bildung des Nitrils ein. Das entstandene Produkt wird hierauf mit Wasserdämpfen überdestilliert und zur weiteren Reinigung der fraktionierten Destillation unterworfen. Die Ausbeute betrug ca. 60 %.

Das Nitril des p - Kresolmethyläthers ist ein gelbes Oel, welches bei 270° [1]) unzersetzt destilliert.

0,2208 g Substanz lieferten bei der Verbrennung 0,5932 g Kohlensäure und 0,1260 g Wasser:

Gefunden	Berechnet für C_9H_9NO:
C = 73,27 %	73,47 %
H = 6,35 %	6,12 %

0,2188 g ergaben bei 19° und 762,6 mm Druck 18,3 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet:
N = 9,69 %	9,45 %

Homomethylsalicylsäure wurde aus dem Nitril durch mehrstündiges Kochen mit Kali erhalten. Nach

---

1) Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert angegeben.

beendigter Reaktion wird filtriert, wobei als Zwischenprodukt gebildetes Amid auf dem Filter zurückbleibt. Das Filtrat wird angesäuert, und die ausgeschiedene Homomethylsalicylsäure mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Aethers wird dieselbe mehrere Male aus Wasser umkrystallisiert, um sie von gebildeten Harzen zu befreien, alsdann auf Porzellan getrocknet und schliesslich noch aus Benzol und Ligroin zur Krystallisation gebracht. Die Krystalle werden über Paraffin im Vacuum getrocknet.

Die Homomethylsalicylsäure krystallisiert aus Wasser oder aus Benzol und Ligroin in prachtvollen weissen Nadeln, die bei 70° schmelzen.

0,2271 g Substanz ergaben 0,5423 g Kohlensäure und 0,1282 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_9H_{10}O_3$:
C = 65,13 %	65,06 %
H = 6,27 %	6,02 %.

Das Silbersalz dieser Säure wurde aus dem Ammoniaksalz derselben durch Fällen mit Silbernitrat erhalten. Da dasselbe im Wasser ziemlich leicht löslich ist, und infolge dessen häufiges Auswaschen nicht angeht, so empfiehlt es sich genau die theoretische Menge Silbernitrat zum Ammoniaksalz zu geben. Das Silbersalz wird alsdann zwischen Filtrierpapier abgepresst und bei 70° getrocknet.

0,2164 g Substanz ergaben 0,1116 g Chlorsilber.

Gefunden	Berechnet für $C_9H_9O_3Ag$:
Ag = 39,43 %	39,56 %.

Die aus dem Amido-p-Kresolmethyläther erhaltene Homomethylsalicylsäure ist identisch mit der von

Schall[1]) dargestellten (a) o-Oxy-m-Toluyläthersäure, für welche dieser den Schmelzpunkt bei 67° angibt[2]).

Homosalicylsäure $C_6H_3(CH_3) : (OH) : (CO_2H) = 1 : 4 : 3$. Nach Abspaltung der Oxymethylgruppe durch Jodwasserstoffsäure wurde reine (a) o-Oxy-m-Toluylsäure erhalten, deren Schmelzpunkt genau mit dem für diese Säure angegebenen 151° übereinstimmt. Die Identität wurde ferner noch durch die charakteristische violette Eisenchloridreaktion, sowie durch die Analyse unzweifelhaft festgestellt.

0,2091 g Substanz ergaben 0,4817 g Kohlensäure und 0,1040 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_8O_2$:
C = 62,83 %	63,15 %
H = 5,53 %	5,26 %.

Da der Homosalicylsäure die Konstitution

$$C_6H_3(COOH) : (OH) : (CH_3) = 1 : 2 : 5$$

zukommt und dieselbe aus dem Amido-p-Kresol durch aufeinanderfolgende Substitution der Amidgruppe durch die Cyan- und Carboxylgruppe erhalten wurde, so ist bewiesen, dass dem von mir als Ausgangsmaterial benutzten Amido-p-Kresolmethyläther nur folgende Konstitution:

---

1) Ber. d. deutschen chem. Ges. XII, pag. 821.

2) Inzwischen hat Schall auf eine vorläufige Mitteilung von mir — Ber. XXII, pag. 348 — eine kurze Erwiederung gebracht, in welcher er angibt, — Ber. XXII, pag. 749 — dass der von ihm beobachtete Schmelzpunkt mit einer reinen Substanz ausgeführt wurde, von der aber nicht ausgeschlossen sei, dass sie noch geringe Spuren von Wasser enthalten habe, welche die Schmelzpunktsdifferenz von 3° herbeigeführt haben könnten.

zukommen kann.

Hiernach lag also doch unzweifelhaft, der von Hofmann und v. Miller beschriebene Körper vor. Den von mir beobachteten Schmelzpunkt muss ich für den richtigen halten.

Im Folgenden führe ich einige weitere Eigenschaften des m-Amido-p-Kresolmethyläthers an. Derselbe ist in Alkohol, Aether, Benzol leicht löslich, schwerer löst er sich in heissem Wasser, aus welchem er sich beim Erkalten als weisse Krystallmasse ausscheidet, mit Wasserdämpfen ist er leicht flüchtig. Der Siedepunkt liegt bei 235°.

0,2231 g Substanz gaben 0,5731 g Kohlensäure und 0,1674 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{11}NO$:
C = 70,06 %	70,07 %
H = 8,34 %	8,02 %.

0,2136 g Substanz lieferten bei 17° und 762,8 mm Druck 19,2 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet:
N = 10,51 %	10,21 %.

Isokreosol $C_6H_3(CH_3):(OCH_3):(OH) = 1:4:3$. Schwefelsaurer Amido-p-Kresolmethyläther wurde mit der berechneten Menge Natriumnitrit diazotiert, das Reaktionsprodukt mit Kalilauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und hierauf bis zur angehenden

Siedetemperatur durch Einleiten eines Dampfstromes erhitzt. Man lässt dann erkalten, säuert wieder mit Schwefelsäure an und treibt das gebildete Isokreosol mit Wasserdämpfen über. Die Ausbeute beträgt ca. 12%.

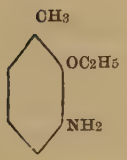
Eigenschaften des Isokreosols: Dasselbe ist ein gelbes Oel, von angenehmem, stark aromatischem Geruch; das ganz reine Produkt siedet unzersetzt bei 180°, schon bei gewöhnlicher Temperatur ist es etwas flüchtig. Das Isokreosol löst sich leicht in Alkohol, Aether, Benzol, schwerer in Wasser.

0,2237 g Substanz ergaben bei der Verbrennung 0,5713 g Kohlensäure und 0,1484 g Wasser.

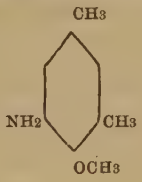
Gefunden:	Berechnet für $C_8H_{10}O_2$:
C = 69,65 %	69,56 %
H = 7,37 %	7,24 %.

Da die Bildung dieses Körpers der bis jetzt allgemein gültigen Annahme, dass in o-Amidophenolen die Amidgruppe nicht gegen Hydroxyl austauschbar sei, widersprach, so stellte ich mir die Aufgabe, zu untersuchen, wodurch diese Ausnahme von der Regel bedingt ist. Es lag nahe, den verhältnismässig leichten Austausch des Amids gegen Hydroxyl im m-Amido-p-Kresolmethyläther dem Umstande zuzuschreiben, dass ich statt der freien Phenole, deren Aether anwandte. Eine Entscheidung darüber, ob diese Annahme wirklich den Thatsachen entspricht, glaubte ich am besten dadurch treffen zu können, dass ich das Verhalten des o-Anisidins salpetriger Säure gegenüber prüfte. Gelangte ich auf diese Weise zum Guajacol, so war kaum ein Zweifel darüber, dass ich die Bildung des Isokreosols ebenfalls der Anwen-

dung des Aethers verdankte; gelang mir dagegen die Umsetzung nicht, so musste auch die Bildung des Isokreosols an andere Bedingungen geknüpft sein. 20 g o-Anisidin wurden mit 11 g Natriumnitrit diazotiert, und das gebildete Diazoprodukt mit überschüssigem Wasser durch Einleiten eines Dampfstromes zum Sieden erhitzt; es trat vollständige Verharzung ein, das Guajacol konnte auch nicht in Spuren mittelst der Eisenchloridreaktion nachgewiesen werden; ebenso führte das von mir gelegentlich der Darstellung des Isokreosols modifizierte (Anwendung von Kalilauge an Stelle von Wasser) Verfahren zu demselben negativen Resultat. Dieser Versuch beweist demnach, dass die Anwendung der Aether von o-Amidophenolen nicht genügt, um letztere in Dioxyprodukte überzuführen. Dass der Aether gleichwohl nicht ganz ohne Einfluss auf die Operation ist, werde ich an einem besonderen Beispiel beweisen. — Da ferner nicht gut angenommen werden konnte, dass die Gegenwart des sonst so indifferenten Radikals Methyl beim m-Amido-p-Kresolmethyläther bestimmend auf den Verlauf der Reaktion wirken würde, so blieb mir nur noch die einzige Annahme übrig, dass das Besetztsein der einen Metastellung in diesem Körper die Entstehung des Isokreosols ermögliche. Von dieser Voraussetzung ausgehend, prüfte ich das Verhalten anderer homologer o-Amidophenole, von denen das erste ebenfalls eine Metastellung zum Amid durch Methyl besetzt hatte, während sich beim zweiten, in beiden vorhandenen Metastellungen Methylgruppen befanden. Zwei solche Körper boten sich mir im m-Amido-o-Kresoläthyläther von der Konstitution



und im Amido-m-Xylenolmethyläther, von der Formel [1])



II. Isohomobrenzcatechin.

Der m-Amido-o-Kresoläthyläther ist zuerst von Städel dargestellt worden und kann auf folgende Weise ohne besondere Schwierigkeiten in grösseren Mengen erhalten werden.

100 g o-Kresol, welches ich aus o-Toluidin dargestellt habe, wurden in 100 g Eisessig gelöst und zu einer Lösung von 150 g HNO_3 (spec. Gew. 1,39) in 300 g Eisessig durch langsames Eintropfen gegeben. Auf Zusatz von Wasser fiel das Nitroprodukt als Oel aus, welches zur Trennung der Isomeren mit Wasserdampf destilliert wurde. Hierbei verflüchtigt sich das v-m-Nitro-o-Kresol leicht, während das zweite Isomere fast gar nicht flüchtig ist. Um jedoch ganz sicher zu sein, dass ich einen einleitlichen Körper in Händen hatte, wurde nur das zuerst übergehende Produkt zur

[1]) Letzteren Körper verdanke ich der Güte meines Bruders Leonhard Limpach, welcher mir denselben bereitwilligst überliess, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichsten Dank sage.

weiteren Verarbeitung verwendet. Hofmann und v. Miller haben die Konstitution dieser Verbindung als

$$C_6H_3(CH_3)(OH)(NO_2) = 1:2:3$$

dadurch festgestellt, dass sie das Nitroprodukt reduzierten und durch Destillation mit ameisensaurem Natron in die Methenylverbindung überführten. — Zur Darstellung des Aethers musste zuerst das m-Nitro-o-Kresolkalium hergestellt werden. Es wurden zu diesem Zwecke 30 g m-Nitro-o-Kresol mit der genau berechneten Menge Kalihydrat in alkoholischer Lösung übergossen, der Alkohol auf dem Wasserbade abgedampft und das Kalisalz bei 100° getrocknet. Je 10 g dieses Salzes wurden alsdann mit 20 g Jodäthyl in Röhren eingeschmolzen und während 3 Stunden auf 120° erhitzt. Beim Oeffnen der Röhren zeigte sich nur schwacher Druck. Der Inhalt wurde mit verd. Kalilauge geschüttelt, um freies Nitrokresol zu entfernen, und hierauf der m-Nitro-o-Kresoläthyläther mit Aether ausgeschüttelt. Durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure gelangte ich schlieslich zum m-Amido-o-Kresoläthyläther, meinem Ausgangsmaterial.

Die Eigenschaften dieses Körpers sind schon von Städel näher beschrieben worden. Ich beschränkte mich nur darauf, durch eine Analyse die Reinheit meines Produktes zu prüfen. 0,2231 g Substanz ergaben 0,5720 g Kohlensäure und 0,1660 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{11}NO$:
C = 69,92 %	70,07 %
H = 8,27 %	8,02 %

0,1972 g Base lieferten bei 20° und 761 mm Druck 17,8 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet
N = 10,39 %	10,21 %

Zur Ueberführung des m-Amido-o-Kresoläthyläthers in den **Isohomobrenzcatechinäthyläther** wurden 6,6 g Base in schwefelsaurer Lösung mit 3,2 g Natriumnitrit diazotiert, und das Reaktionsprodukt in viel Wasser gegossen und durch Einleiten eines Dampfstromes bei vorgelegtem Kühler zum Sieden erhitzt. Die Zersetzung tritt erst nach längerem Kochen ein. In der ersten Zeit geht nur wenig Oel mit den Wasserdämpfen über, nach etwa einer halben Stunde verflüchtigt sich die Hauptmenge; erst nach 3 Stunden ist die Destillation vollständig beendet.

6,6 g Base lieferten 3,8 g mit Wasserdämpfen flüchtiges Produkt; die Ausbeute an Isohomobrenzcatechinäthyläther beträgt demnach 58 %.

3,8 g Rohprodukt ergaben nach einmaliger fraktionierter Destillation 3 g des vollständig reinen Aethers.

Der Isohomobrenzcatechinäthyläther $C_6H_3(CH_3)(OC_2H_5)(OH) = 1:2:3$ ist ein farbloses Oel, das bei 214 ° siedet.

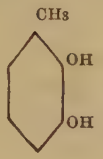
Bei der Verbrennung wurden folgende Werte erhalten:

0,1886 g Substanz gaben 0,4918 g Kohlensäure und 0,1381 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_9H_{12}O_2$:
C = 71,16 %	71,05 %
H = 8,14 %	7,90 %

Aus seinem Aethyläther wurde durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure auf 170—180 ° das **Isohomobrenz-**

catechin dargestellt, dem also gemäss seiner Bildung folgende Konstitution



zukommen muss.

Dieser Körper stimmt in allen seinen Eigenschaften mit dem Brenzcatechin überein. Er ist ein farbloses, ziemlich schwerflüssiges Oel, das bei 236° siedet. Mit Wasserdämpfen ist er flüchtig. In Alkohol, Benzol, Chloroform ist das Isohomobrenzcatechin leicht löslich, ebenso in heissem Wasser. Etwas schwerer löst sich das Isohomobrenzcatechin in Aether.

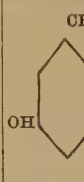
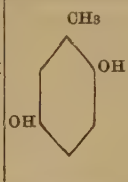
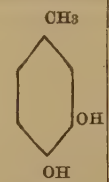
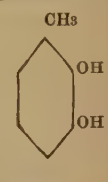
Die wässrige Lösung gibt mit Eisenchlorid die den Brenzcatechinen zukommende charakteristische grüne Färbung, welche auf Zusatz von Ammoniak in Violett übergeht.

0,2336 g Substanz ergaben 0,5789 g Kohlensäure und 0,1389 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_7H_8O_2$:
C = 67,59 %	67,74 %
H = 6,61 %	6,45 %

Mit dem Isohomobrenzcatechin ist das letzte Isomere der sechs, theoretisch möglichen Dioxytoluole dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Vergleich der Eigenschaften derselben:

Kresorcin	(s.) m-Orcin	o-o-Dioxy-toluol	Hydro-toluchinon	Homo-brenzcate-chin	Isohomo-brenz-catechin
					
Schmelzpt. 103—104°	Schmelzpt. 107°	Schmelzpt. 63—66	Schmelzpt. 124°	Syrup	Schwerfl. Oel
Siedepkt. 267—270°	Siedepkt. 287—290°	—	—	—	Siedepkt. 236°
Wird durch Eisenchlorid grünblau gefärbt.	Wird durch Eisenchlorid violett-schwarz gefärbt.	—	Gibt mit Eisenchlorid eine bräunlichrote Färbung.	Geben mit Eisenchlorid smaragdgrüne Färbungen.	

III. Xylobrenzcatechin.

Das Ausgangsmaterial, der Amido-m-Xylenolmethyläther, wurde durch Nitrieren des m-Xylenols, Methylieren und Reduktion erhalten. Da das Amido-m-Xylenol durch Destillation mit ameisensaurem Natron eine Methenylverbindung lieferte, so steht die Konstitution des Amido-m-Xylenolmethyläthers als

$C_6H_3(CH_3) : (CH_3) : (OCH_3) : (NH_2) = 1 : 3 : 4 : 5$

ausser Zweifel.

9 g dieser Base, von deren Reinheit ich mich durch die Analyse überzeugte, —

0,2146 g Substanz lieferten 0,6344 g Kohlensäure und 0,1692 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_9H_{13}NO$:
C = 71,39 %	71,52 %
H = 8,77 %	8,61 %

0,1773 g gaben bei 19° und 759 mm Druck 14,5 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet:
N = 9,43 %	9,27 %

wurden mit 4 g Natriumnitrit diazotiert und das Produkt mit Wasser durch Einleiten von Dampf zum Sieden erhitzt.

Wie beim Isohomobrenzcatechinäthyläther tritt auch hier die Zersetzung erst ziemlich spät ein. Der entstehende **Xylobrenzcatechinmethyläther** geht mit den Wasserdämpfen über. Er wurde zur Reinigung der fraktionierten Destillation unterworfen.

9 g Base lieferten 6,9 g mit Wasserdämpfen flüchtiges Produkt. Die Ausbeute ist demnach 75,5 %.

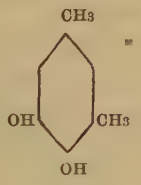
Der Xylobrenzcatechinmethyläther $C_6H_2(CH_3):(CH_3):(OCH_3):(OH) = 1:3:4:5$ ist ein schwerflüssiges Oel, das bei 227—228° destilliert.

Die Analyse gab folgende Zahlen:

0,2129 g lieferten 0,5533 g Kohlensäure und 0,1534 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_9H_{12}O_2$:
C = 70,88 %	71,05 %
H = 8,01 %	7,89 %

Durch Erhitzen des Methyläthers mit Jodwasserstoffsäure auf 170° wurde das **Xylobrenzcatechin** erhalten, dem folgende Konstitution zukommt:



Das Xylobrenzcatechin krystallisiert aus Wasser in weissen Nadeln, die bei 50° schmelzen.

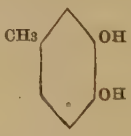
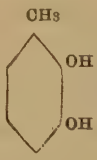
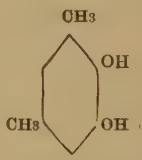
Beim Trocknen im Exsiccator verliert es Krystallwasser und schmilzt dann bei 72°.

Es zeigt wie das Isohomobrenzcatechin die Eigenschaften des Brenzcatechins, mit Eisenchlorid gibt es die smaragdgrüne Färbung, die auf Zusatz von Ammoniak violett wird. Es löst sich leicht in Wasser, Aether, Alkohol Chloroform. An der Luft färbt sich dasselbe bald gelb.

0,1973 g der im Exsiccator bis zum konstanten Gewicht getrockneten Substanz ergaben 0,5034 g Kohlensäure und 0,1326 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{10}O_2$:
C = 69,63 %	69,56 %
H = 7,47 %	7,24 %

Im Nachstehenden gebe ich eine Uebersichtstabelle der bis jetzt dargestellten Brenzcatechine:

Brenzcatechin	Homo-brenzcatechin	Isohomo-brenzcatechin	Xylo-brenzcatechin
			
Schmelzpunkt 104°	Syrup	farbl. Oel	Schmelzpunkt 72°
Siedepunkt 245°	—	Siedepunkt 236°	—
leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aether	—	leicht löslich in Alkohol, schwerer in Aether u. Wasser	leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aether

Geben alle mit Eisenchlorid die charakteristische grüne Färbung.

Durch vorliegende Untersuchung glaube ich den Beweis erbracht zu haben, dass die Metastellung in erster Linie bestimmend auf den mehr oder minder günstigen Verlauf des Ersatzes der Amidgruppe durch Hydroxyl einwirkt. Die Arbeit lässt deshalb folgende allgemeine Schlüsse zu:

1. Die in Beilstein's Handbuch vertretene Ansicht, dass o-Amidophenole nicht die Amidgruppe gegen Hydroxyl austauschen lassen, hat keine allgemeine Gültigkeit; insbesondere ist dieselbe nicht auf homologe o-Amidophenole anwendbar, in denen eine Metastellung zum Amid besetzt ist.

2) Da Amidophenole, in welchen das Amid zum Hydroxyl in der Metastellung ist, sich leicht in Dioxyprodukte überführen lassen, und ich die gleiche Erfahrung bei solchen homologen o-Amidophenolen gemacht habe, in welchen eine oder beide Metastellungen zum Amid durch Methyl besetzt sind, so lässt sich daraus die allgemeine Folgerung ziehen, dass überhaupt bei solchen o-Amidophenolen, welche eine oder beide Metastellungen durch irgend ein indifferentes oder negatives Radikal besetzt haben, die Möglichkeit des Austausches der Amidgruppe gegen Hydroxyl gegeben ist.

Ueber einige Derivate des m-Amido-p-Kresolmethyläthers.

Im Anschluss an vorstehende Untersuchung seien hier noch einige Körper beschrieben, deren Darstellung sich zum Teil aus dem Verlauf der Arbeit von selbst ergab, teils auch in der Absicht erfolgte, neue, ihrer Konstitution nach nicht uninteressante Substanzen kennen zu lernen.

Salzsaurer m-Amido-p-Kresolmethyläther

$C_6H_3(CH_3)(OCH_3)NH_2HCl + H_2O$

ist in Wasser sehr leicht löslich und krystallisiert daraus in langen Prismen, welche dem rhombischen System angehören. Löst man eine grössere Quantität der Base in ziemlich konzentrierter Salzsäure, so erhält man grosse Krystalle, die oft einen Durchmesser von 3 bis 4 cm haben. Die Krystalle enthalten ein Molekül Krystallwasser, das sie bei 80—90 ° verlieren.

5 g des Salzes verloren beim Trocknen 0,479 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{12}NOCl + H_2O$:
9,58 %	9,40 %

0,2306 der bei 90 ° getrockneten Substanz ergaben bei der Analyse 0,1891 g Chlorsilber.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{12}NOCl + H_2O$:
20,29 %	20,46 %

Kocht man den m-Amido-p-Kresolmethyläther mehrere Stunden mit Eisessig, so fällt auf Zusatz von Wasser der

Acetamido-p-Kresolmethyläther

$C_6H_3(CH_3)(OCH_3)(NHC_2H_3O) = 1:4:3$

in Blättchen aus, welche, mehreremale aus Wasser umkrystallysiert, bei 110 ° schmelzen.

0,2263 der bei 80 ° getrockneten Substanz ergaben bei 20 ° und 764,1 mm Druck 23,5 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_{10}H_{13}NO_2$:
N = 8,04 %	7,82 %

Auf analoge Weise erhält man durch Erwärmen der Base mit Ameisensäure den

Formamido-p-Kresolmethyläther

$C_6H_3(CH_3)(OCH_3)(NHCHO) = 1:4:3$

Derselbe krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Prismen, die bei 86° schmelzen.

0,2129 g der im Exsiccator getrockneten Substanz lieferten bei 18° und 763,5 mm Druck 15,6 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_9H_{11}NO_2$:
N = 8,54 %	8,48 %

Chlor-p-Kresolmethyläther

$C_6H_3(CH_3)(OCH_3)(Cl = 1:4:3$

wurde nach Sandmeyer's Methode durch Ersatz der Amidgruppe mittelst Chlor erhalten. Zu einer Darstellung wurden 5 g Amido-o-Kresolmethyläther mit 15 g konzentrierter Salzsäure zu einem Brei verrieben und zu der gut gekühlten Mischung 2,5 g Natriumnitrit gegeben. Alsdann wurde filtriert und das Filtrat in eine salzsaure Lösung von Kupferchlorür gegossen. Nach Zusatz von Wasser und Erwärmen findet dann die Umsetzung unter Entwicklung von Stickstoff statt.

Der gebildete Chlor-p-Kresolmethyläther wird mit Wasserdämpfen überdestilliert und behufs vollständiger Reinigung fraktioniert.

0,2197 g Substanz ergaben 0,4961 g Kohlensäure und 0,1148 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für C_8H_9OCl:
C = 61,59 %	61,34 %
H = 5,81 %	5,75 %,

0,2291 g gaben 0,2084 g AgCl.

Gefunden	Berechnet
Cl = 22.51 %	22,68 %

Die Eigenschaften dieses Körpers wurden bereits von Schall und Dralle [1]) näher beschrieben, welche

[1]) Ber. XVII. 2528.

durch Einleiten von trocknem Chlor, in mit Schwefelkohlenstoff übergossenes, trocknes Kresolnatrium und darauffolgende Methylierung zu demselben gelangten.

p-Kresolhydrazinmethyläther

$C_6H_3(CH_3)(OCH_3)(NHNH_2) = 1:4:3$

Zur Darstellung dieser Verbindung wurde salzsaurer Amido-p-Kresolmethyläther diazotiert und das gebildete Chlorid in eine kalte, gesättigte Lösung von Natriumsulfit gegossen. Nach kurzer Zeit wird vorsichtig auf dem Wasserbade erwärmt und mit Salzsäure neutralisiert. Schliesslich säuert man mit Essigsäure an und versetzt die warme Lösung mit Zinkstaub bis zur völligen Entfärbung. Die filtrierte Lösung wird zum Sieden erhitzt und alsdann rauchende Salzsäure zugegeben; das ausgeschiedene salzsaure Salz wird mit Natronlauge zerlegt. — Das Hydrazin des p-Kresolmethyläthers ist ein krystallinischer Körper, der bei 45 ° schmilzt.

0,2166 g Substanz ergaben bei 17 ° und 767,2 mm Druck 32 ccm Stickstoff.

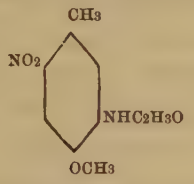
Gefunden	Berechnet für $C_8H_{12}N_2O$:
N = 18,72 %	18,42 %

Nachweis der Stellung der Nitrogruppe, beim Nitrieren des m-Amido-p-Kresolmethyläthers.

Je nachdem die Nitrogruppe beim Nitrieren obengenannter Base in die Meta- oder in die Para- resp. Orthostellung tritt, musste ich nach Abspaltung der Amidgruppe und darauf folgender Reduktion entweder zum ursprünglichen m-Amido-p-Kresolmethyläther zu-

rückgelangen, oder das einzige noch mögliche Isomere des letzteren, den von Knecht dargestellten o-Amido-p-Kresolmethyläther erhalten. Als Ausgangsmaterial benutzte ich den schon beschriebenen m-Acetamido-p-Kresolmethyläther.

Nitroacetamido-p-Kresolmethyläther.



Lässt man zu dem in Eisessig gelösten Acetamido p-Kresolmethyläther unter guter Kühlung Salpetersäure vom spez. Gewicht 1,48 zufliessen und versetzt nach beendigter Reaktion mit Wasser, so fällt das Nitroprodukt aus, welches mehrere Male aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert in kleinen verfilzten Nadeln erhalten wird, deren Schmelzpunkt bei 156 ° liegt.

0,2017 g Substanz lieferten bei 18 ° und 760,4 mm Druck 22,25 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_{10}H_{12}N_2O_4$
N = 12,80 %	12,50 %

Nitroamido-p-Kresolmethyläther

wird aus der Acetylverbindung durch halbstündiges Kochen mit Natronlauge erhalten.

Er krystallisiert aus konzentrierteren Lösungen in prachtvollen stahlblauen Prismen; aus verdünnten in gelben Nadeln, welche bei 132 ° schmelzen.

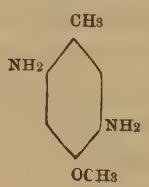
0,2241 g Substanz ergaben bei 21 ° und 757,6 mm Druck 30,5 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{10}N_2O_3$:
N = 15,52 %	15,38 %

Behufs vorläufiger Orientierung über die Stellung der Nitro- zur Amidgruppe wurde nun in bekannter Weise die Amidgruppe eliminiert und die erhaltene Nitroverbindung reduziert. Nach diesen Operationen erhielt ich einen Körper, der in seinen Eigenschaften durchaus von meinem Ausgangsmaterial abwich und dadurch den Schluss zuliess, dass die Nitrogruppe jedenfalls nicht in die Metastellung zur Amidgruppe getreten war. Die Nitrogruppe konnte sonach nur entweder in die Para- oder Orthostellung zur Amidgruppe eingetreten sein.

Die Frage, welche dieser beiden Stellungen vorliege, war aber auf dem eingeschlagenen Wege nicht weiter zu entscheiden, da, wie erwähnt, beide möglichen Stellungen nach Abspaltung der Amidgruppe zu derselben Verbindung führen müssen. Dagegen liess sich für die Aufklärung der relativen Stellung von Nitro zum Amid voraussichtlich die Verschiedenheit der Reaktionen benutzen, welche Diamine je nach der Stellung ihrer beiden Amidgruppen zu einander, zeigen. Zu diesem Zwecke wurde der Nitroamido-p-Kresolmethyläther mit Zinn und Salzsäure reduziert

Der Diamido-p-Kresolmethyläther



ist eine farblose bei 166 ° unter Zersetzung schmelzende Verbindung. Ihre wässrige Lösung färbt sich an der Luft bald grün.

Das salzsaure Salz ergab bei der Analyse folgende Werte:

0,2213 g lieferten 0,3472 g Kohlensäure und 0,1269 g Wasser.

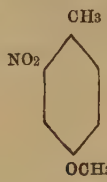
Gefunden	Berechnet für $C_8H_{14}ON_2Cl_2$:
C = 42,79 %	42,66 %
H = 6,38 %	6,22 %

0,1997 g der Base ergaben bei 16 ° und 761,9 mm Druck 21,3 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{12}N_2O$:
N = 12,51 %	12,44 %

Paradiamine unterscheiden sich dadurch von den Ortho und Metadiaminen, dass sie mit Phenolen charakteristische blaue Farbstoffe, die sogenannten Indophenole bilden. Der Diamido-p-Kresolmethyläther wurde in Salzsäure gelöst und zu einer alkalischen Lösung von α-Naphtol gegeben. Sofort trat die Bildung eines blauen Farbstoffes ein. Letzterer löste sich in Aether mit blauer Farbe, beim Schütteln mit Schwefelsäure wurde der Aether entfärbt. Diese Merkmale lassen keinen Zweifel, dass der gebildete blaue Farbstoff wirklich ein Indophenol ist. Da nur Paradiamine Indophenole bilden, so mussten im Diamido-p-Kresolmethyläther beide Amidgruppen zu einander in der Parastellung stehen, daher muss auch beim Nitrieren des m-Amido-p-Kresolmethyläthers die Nitrogruppe zur Amidgruppe in die Parastellung getreten sein.

Der o-Nitro-p-Kresolmethyläther



wurde, wie erwähnt, aus dem Nitroamido-p-Kresolmethyläther durch Abspalten der Amidgruppe erhalten. Dieser Körper ist schon von Knecht durch Kochen von o-Nitrokresol mit methylalkoholischem Kali und Jodmethyl erhalten worden. Knecht bezeichnet diese Verbindung als ein Oel; der o-Nitro-p-Kresolmethyläther erstarrt jedoch nach Einstellen in eine Kältemischung zu gelben Krystallen, welche sich als quadratische Prismen erwiesen und die erst bei 17 ° wieder schmolzen.

0,1993 g Substanz lieferten bei der Verbrennung bei 19 ° und 764,3 mm Druck 14,6 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_9NO_3$:
N = 8,49 %	8,38 %

Zur Reduktion des o-Nitro-p-Kresolmethyläthers empfiehlt es sich Eisen und Essigsäure oder Schwefelsäure anzuwenden, da beim Gebrauch von Zinn und Salzsäure unter gewissen Bedingungen gechlorte Produkte entstehen. In einem Falle habe ich einen solchen Körper erhalten und konnte für denselben, dessen Konstitution

$C_6H_2(CH_3) : (NH_2) : (OCH_3) : Cl = 1 : 2 : 4 : 5$

ausser Frage steht, da das Chlor stets in die Parastellung zur Amidgruppe tritt, den Schmelzpunkt bei 127 ° feststellen. Zum Nachweis von Chlor in diesem

Körper wurde er mit Kalium in einem Reagensglase geglüht, die Schmelze mit Wasser ausgelaugt und in der mit Salpetersäure angesäuerten Lösung das Chlor mittelst Silbernitrat nachgewiesen.

Beim **o-Amido-p-Kresolmethyläther**

$C_6H_3(CH_3) : (NH_2) : (OCH_3) = 1 : 2 : 4$

stimmt der von mir gefundene Schmelzpunkt genau mit dem von Knecht angegebenen 47° überein. Der Siedepunkt liegt bei 253°, bei welcher Temperatur der Aether unzersetzt destilliert. Erwärmt man den o-Amido-p-Kresolmethyläther auf dem Wasserbade mit starker Ameisensäure, so erhält man den

o-Formamido-p-Kresolmethyläther

$C_6H_3(CH_3)(NHCHO)(OCH_3) = 1 : 2 : 4$

Dieser krystallisiert aus Wasser in langen Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 93° liegt.

0,2283 g Substanz gaben bei 22° und 758,5 mm Druck 20,8 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_9H_{11}NO_2$:
N = 7,94 %	7,82 %

Bei längerer Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf die Base erhält man den

Diacetamido-p-Kresolmethyläther

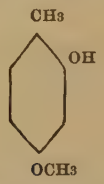
$C_6H_3(CH_3) : (N(C_2H_3O)_2) : (OCH_3) = 1 : 2 : 4$,

welcher in Wasser leicht löslich ist und daraus in Nadeln krystallisiert, die bei 99° schmelzen.

0,2316 g Substanz lieferten bei 16° und 766,2 mm Druck 12,8 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_3$:
N = 6,52 %	6,33 %

Kresorcinmethyläther



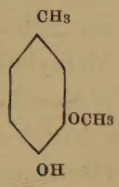
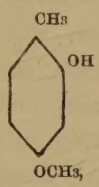
10 g o-Amido-p-Kresolmethyläther wurden in überschüssiger Schwefelsäure gelöst und mit 5 g Natriumnitrit diazotiert. Das Diazoprodukt wird mit viel Wasser längere Zeit gekocht und der Kresorcinmethyläther mit Aether ausgeschüttelt und der fraktionierten Destillation unterworfen. Die Ausbeute ist quantitativ.

Der Kresorcinmethyläther ist in den gewöhnlichen Lösungsmitteln ziemlich leicht löslich. Er siedet unzersetzt bei 245,5 ° und schmilzt bei 47 °.

0,2219 g Substanz ergaben bei der Analyse:
0,5654 g Kohlensäure und 0,1467 g Wasser.

Gefunden	Berechnet für $C_8H_{10}O_2$:
C = 69,49 %	69,56 %
H = 7,33 %	7,24 %

Der besseren Uebersicht halber stelle ich beifolgend die Eigenschaften der von mir dargestellten Verbindungen Isokreosol und Kresorcinmethyläther und diejenigen des isomeren Kreosols tabellarisch zusammen.

Kreosol	Isokreosol	Kresorcinmethyläther
		
flüssig	flüssig	krystallinisch Schmelzpunkt 47°
Siedepunkt 220	Siedepunkt 180	Siedepunkt 245,5
in Wasser schwer löslich.	in Wasser schwer löslich.	in Wasser leichter löslich.

Während Knecht bei der Darstellung des Kresorcins aus dem Amido-p-Kresol nur 10% [1]) Rohausbeute erhielt, ist es mir durch Anwendung des Methyläthers gelungen, die theoretische Ausbeute zu erlangen. Dieselbe Erfahrung habe ich auch bei den übrigen Amidophenolen gemacht. So geht die Bildung von Homobrenzcatechin aus dem Amido-p-Kresol, wie auch schon Neville und Winter gezeigt haben, zwar vor sich, doch sind die Ausbeuten dabei so geringe, dass beide Forscher das Homobrenzcatechin nur in Spuren vermittelst der Eisenchloridreaktion nachweisen konnten. Ueberdies sind die o-Amidophenole ziemlich unbeständige Körper und lassen sich daher nur schwierig vollständig rein erhalten.

Ein zweiter Grund, welcher mich bestimmte, statt der freien Phenole deren Methyläther anzuwenden, war

[1]) Ber. XV. 301.

folgender. — Bekanntlich geht der Ersatz der Amidgruppe gegen Hydroxyl in den meisten Fällen nicht glatt vor sich, es bilden sich oft harzige Nebenprodukte, von denen die Dioxykörper nur schwer zu trennen sind. Die Eigenschaften der Methyläther, in Wasser meist schwer löslich und mit Wasserdämpfen flüchtig zu sein, geben ein bequemes Mittel an die Hand, dieselben aus den Harzen durch Destillation mit Wasserdampf sofort rein abzuscheiden. Die Bildung des Kresorcinmethyläther aus dem o-Amido-p-Kresolmethyläther verlief ohne jegliche Harzbildung. Diese Beobachtung lässt daher folgenden Schluss zu: Der Prozess des Austausches der Amid-gruppe gegen Hydroxyl verläuft glatter und dementsprechend mit weit grösseren Ausbeuten, wenn man statt der Amidophenole deren Aether anwendet.